

КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННАЯ МУЛЬТИНЕЙРОННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ: ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ПРИ ИДЕНТИФИКАЦИИ СПАЙКОВ

Белорусский государственный медицинский университет

Описаны критерии идентификации спайков при компьютеризированной мультинейронной регистрации. Показано, что предложенные критерии идентификации спайков приводят к повышению нижнего амплитудного порога дискриминации сигналов и характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью. Разработанная компьютеризированная система мультинейронной регистрации позволяет: контролировать процессы идентификации спайков; оценивать специфичность и чувствительность этапа идентификации с помощью построения амплитудных гистограмм и сопоставления полученных импульсных рядов с исходными записями; объективно указывать дискриминационные пороги с помощью визуализации распределения спайков по их амплитудам и определения такого уровня их амплитуд, когда чувствительность процесса идентификации становится более 95%.

Ключевые слова: спайки, идентификация, чувствительность, специфичность.

H. A. Prudnikau

COMPUTERIZED MULTINEURONAL REGISTRATION: SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF SPIKE IDENTIFICATION

The original criteria of spike identification from multi-unit records were described. It was shown that proposed criteria of spike identification increase an amplitude discrimination threshold and are characterized by high sensitivity and specificity. Created computerized system of multiunit registration permits to control the process of spike identification, to assess specificity and sensitivity of identification procedure by amplitude histogram construction and by comparison of identified spike rows with original digital multiunit records. The proposed spike identification criteria also allow to objectively indicate the amplitude discrimination thresholds by visualization of spike amplitude distribution and detection of such amplitude value when sensitivity of identification process become more than 95%.

Key words: spikes, identification, sensitivity, specificity.

Регистрация мультинейронной активности представляет собой один из интересных методов, позволяющих записывать активность нескольких нейронов с помощью одного микроэлектрода [1, 2]. Уникальной прерогативой данного метода является то, что он позволяет изучать активность нейронов, чрезвычайно тесно прилегающих друг к другу и формирующих взаимное микроокружение [3, 4].

Одним из ответственных этапов реализации данного метода заключается в поиске и сортировке спайков отдельных нейронов из исходной мультинейронной записи. Для этого могут быть использованы, как дискриминаторы амплитуд или длительностей спайков, так и компьютеризированные системы [2, 3]. При этом возможно возникновение ложноположительных и ложноотрицательных ошибок. На этапе идентификации первая из вышеназванных ошибок заключается в том, что за спайк могли быть приняты шумовые сигналы. Вторая ошибка состоит в том, что спайки какого-либо нейрона не были идентифицированы. Таким образом, идентификация спайков с необходимостью должна сопровождаться оценкой уровня вышеперечисленных ошибок или оценкой специфичности и чувствительности данного этапа обработки мультинейронных записей.

Целью работы явилось усовершенствование критериев выявления нейронных разрядов и оценка возможного уровня специфичности и чувствительности при компьютеризиро-

ванной идентификации спайков из мультинейронных записей.

Материал и методы

Опыты проводились на 5 крысах (самцы, масса 290-330 г, возраст 6-7 месяцев), анестезированных внутрибрюшинным введением уретана (1.0 г/кг). Мультинейронная активность регистрировалась в области ядер солитарного тракта и в рос-

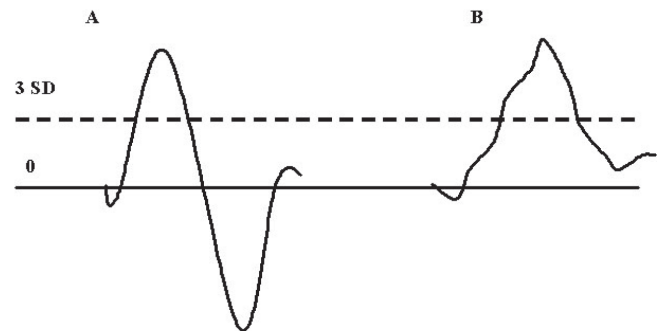


Рисунок 1. Качество формы идентифицируемых сигналов.

А-сигнал правильной формы, который может быть принят за спайк; В-сигнал искаженной формы не принимаемый за спайк; 0-изолиния; 3 SD-уровень трех стандартных отклонений от средней амплитуды регистрируемых сигналов.

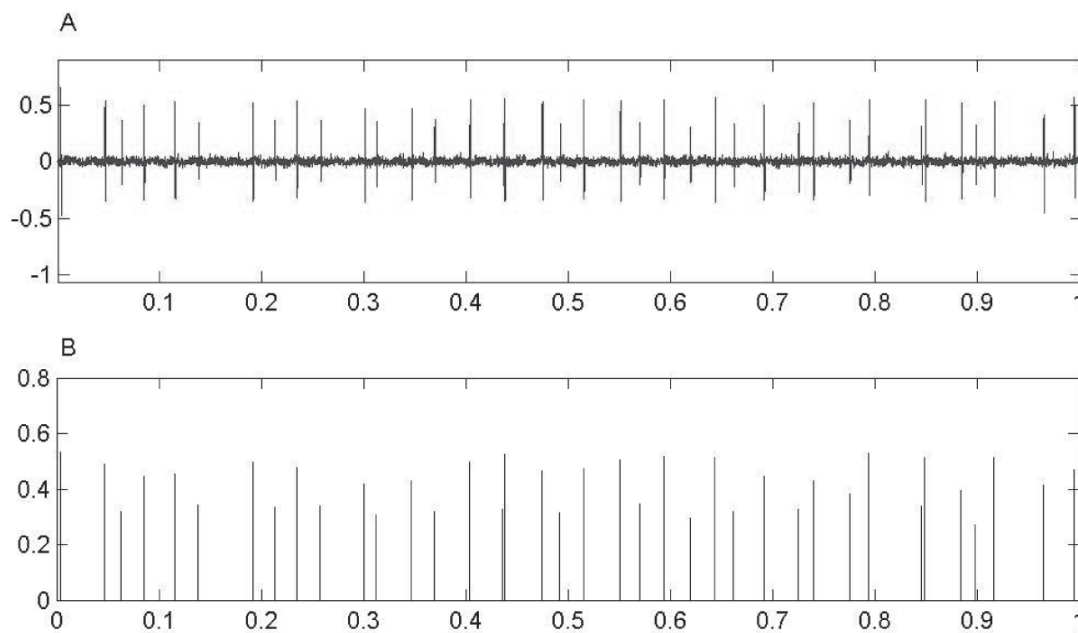


Рисунок 2. Контроль качества процесса идентификации с помощью сопоставления спайковых рядов с исходными цифровыми записями мультинейронной активности.

Ось абсцисс-время регистрации, с. Ось ординат-амплитуда сигнала, мВ. А-исходная цифровая запись мультинейронной активности; В-сигналы, идентифицированные в качестве спайков.

ся, осуществлялась по двум критериям:

- за возможный спайк принимался сигнал, амплитуда которого превышала на три стандартных отклонения уровень среднего значения амплитуд регистрируемых импульсов;
- сигнал, принимаемый за спайк, должен был обладать правильной формой, без наличия дополнительных перегибов на восходящей и нисходящей части, и без преобладания по амплитуде восходящей части сигнала над нисходящей частью. Не выполнение данного критерия свидетельствовало о том, что даже если регистрируемый сигнал явля-

тральных вентролатеральных отделах продолговатого мозга [5] с помощью остеклованных вольфрамовых микроэлектродов с сопротивлением 8-9 МОм. Далее сигнал от микроэлектродов фильтровался (диапазон 200-10000 Гц), усиливался в 1000 раз усилителем нейронной активности, контролировался на осциллооскопе, оцифровывался с частотой дискретизации 22050 Гц с помощью стандартной стерео-звуковой карты и хранился на винчестере персонального компьютера. Автоматическая детекция и сортировка спайков осуществлялась авторской программой реализованной в среде MATLAB 6.0 [6]. Идентификация спайков в мультинейронных запи-

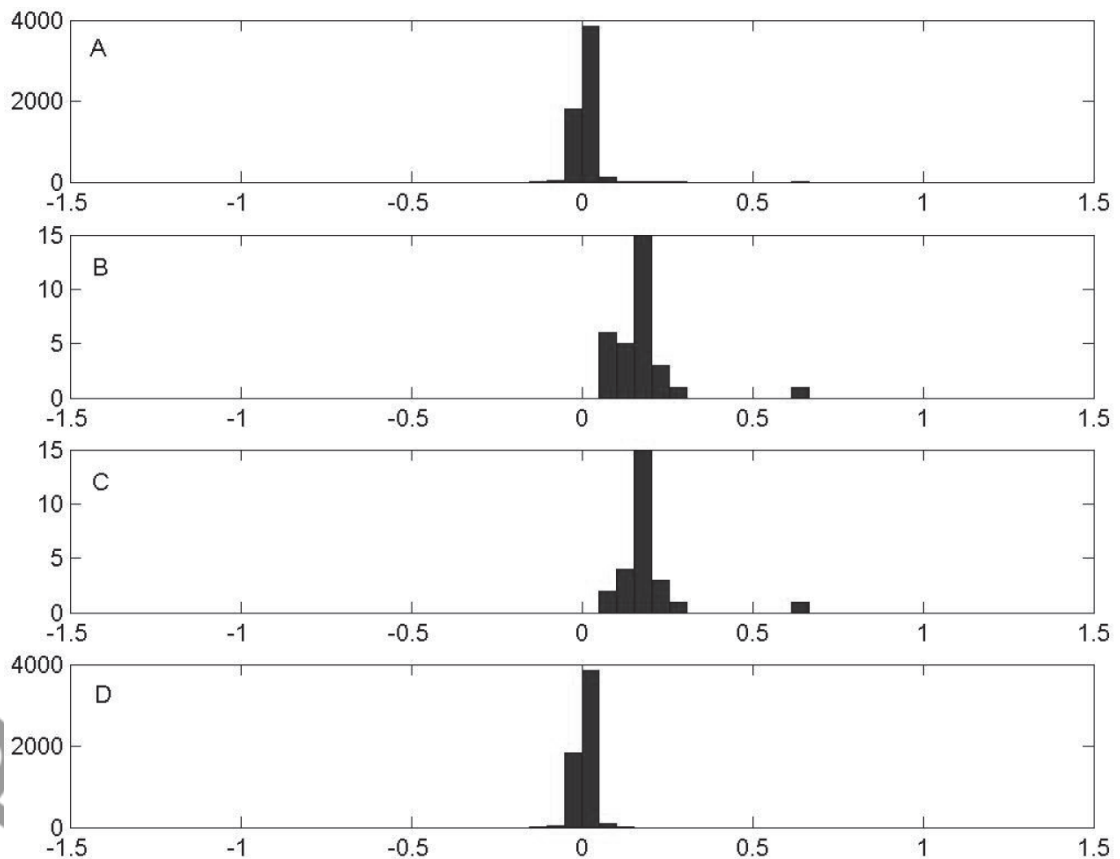


Рисунок 3. Амплитудные гистограммы

Ось абсцисс-амплитуда зарегистрированных потенциалов. Ось ординат: А-количество всех зарегистрированных сигналов; В-число сигналов, амплитуда которых превышает на три стандартных отклонения уровень среднего значения амплитуд всех регистрируемых сигналов; С-число сигналов принятых за спайк; Д-число сигналов не принятых за спайк.

ется спайком, то его форма значительно искажена шумом или наложением другого спайка, а это в свою очередь исключает возможность объективного причисления данного спайка к спайковому ряду того или иного нейрона при последующей сортировке (рисунок 1).

Для оценки качества процесса идентификации была реализована возможность визуального сопоставления обнаруженных спайков с исходными цифровыми записями мультинейронной активности (рисунок 2). При этом оценивалось количество не обнаруженных спайков и количество ложно-обнаруженных спайков со значительной амплитудой (более 50% от максимальной амплитуды сигналов) на ограниченном диапазоне записей, равном 1с.

Следующим этапом оценки качества идентификации являлось построение гистограмм, на которых по оси абсцисс откладывались амплитуды зарегистрированных разрядов на ограниченном диапазоне записей, равном 1с, а по оси ординат: А-число зарегистрированных сигналов; В-число сигналов, амплитуда которых превышала на три стандартных отклонения уровень среднего значения амплитуды регистрируемых импульсов; С-число сигналов принятых за спайк; D-число сигналов не принятых за спайк (рисунок 3).

Сравнение гистограмм В и С позволяло экспериментатору объективно указывать при дальнейшей сортировке нижний амплитудный порог дискриминации, выбирая такое его значение, выше которого количество не идентифицированных спайков из-за наличия искажения их формы, не превышает 5% от общего числа регистрируемых сигналов с данной амплитудой.

Также с помощью гистограмм В и С, в диапазоне амплитуд больших, чем уровень трех стандартных отклонений от среднего значения амплитуд, и меньших, чем заданный нижний порог амплитудной дискриминации определялось общее число зарегистрированных сигналов и число сигналов идентифицированных в качестве спайков. Во всех случаях чувствительность рассчитывалась как выраженное в процентах отношение числа идентифицированных спайков к числу зарегистрированных сигналов.

Результаты и обсуждение

В проведенных опытах были получены следующие результаты:

- число зарегистрированных сигналов со значительной амплитудой составило 19, 28, 18, 63, 4 для каждого опыта и 132 во всех опытах;

- число сигналов со значительной амплитудой, идентифицированных в качестве спайков, составило для каждого опыта 19, 28, 18, 63, 4 и 132 во всех опытах (чувствительность-100% во всех случаях);

- ложноположительные случаи идентификации в качестве спайка сигналов с выраженной амплитудой отсутствовали во всех опытах;

- число зарегистрированных сигналов, с амплитудой большей, чем нижний порог дискриминации, составило 27, 38, 50, 90, 20 для каждого опыта и 225 во всех опытах;

- число сигналов, с амплитудой большей, чем нижний порог дискриминации и идентифицированных в качестве спайков, составило 26, 38, 50, 90, 20 для каждого опыта и 224 во всех опытах (чувствительность-96.3%, 100%, 100%, 100%, 100% и 99.6%, соответственно);

- число сигналов с амплитудой большей уровня трех стандартных отклонений от среднего значения амплитуд, но меньшей заданного нижнего порога амплитудной дискриминации составило 7, 0, 3, 3, 5 для каждого опыта и 18 во всех опытах;

- число сигналов с амплитудой большей уровня трех стандартных отклонений от среднего значения амплитуд, но меньшей заданного нижнего порога амплитудной дискриминации, которые были идентифицированы в качестве спайков, составило 6, 0, 2, 4 для каждого опыта и 14 во всех опытах (чувствительность-85.7%, 100%, 66.6%, 66.6%, 37.5%, 80% и 77.7%, соответственно);

Приведенные результаты показывают, что компьютеризированная идентификация, по предложенным критериям, спайков со значительной амплитудой происходила с чувствительностью практически равной 100%, поскольку были найдены все крупно-амплитудные спайки в исходной записи. Специфичность идентификации спайков со значительной амплитудой также в проведенных опытах была равна 100%, так как не наблюдалось случаев принятия за спайк шума или сигнала не соответствующего крупно-амплитудному спайку в реальной записи. Чувствительность идентификации спайков с амплитудой большей, чем заданный нижний порог амплитудной дискриминации была в диапазоне 96.3-100%. Чувствительность идентификации спайков с амплитудой большей, чем уровень трех стандартных отклонений от среднего значения амплитуд, но меньшей чем, заданный нижний порог амплитудной дискриминации была 37.5-85.7%. Из приведенных данных также следует, что чувствительность и специфичность этапа идентификации зависит от амплитуды сигнала. Применение амплитудных гистограмм позволяет определить дискриминационный порог, выше которого чувствительность идентификации спайков составляет более 95%. Данный порог дискриминации является несколько большим по сравнению с общепринятым порогом, за который принимается уровень трех стандартных отклонений от среднего значения амплитуд регистрируемых импульсов. Установка нижнего дискриминационного порога на таком уровне амплитуд, когда чувствительность процесса идентификации спайков составляет более 95%, обусловлена следующими соображениями. Поскольку ниже этого порога велика вероятность значительного изменения (вплоть до искажения) формы спайков, то при последующей сортировке их не возможно будет адекватно причислить к определенному импульсному ряду, что приведет к снижению уровня специфичности отдельных импульсных рядов.

Таким образом, предложенные критерии идентификации спайков приводят к повышению нижнего амплитудного порога дискриминации сигналов и характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью. Разработанная компьютеризированная система мультинейронной регистрации позволяет: контролировать процессы идентификации спайков; оценивать специфичность и чувствительность этапа идентификации с помощью построения амплитудных гистограмм и сопоставления полученных спайковых рядов с исходными записями; объективно указывать дискриминационные пороги с помощью визуализации распределения спайков по их амплитудам и определения такого уровня их амплитуд, когда чувствительность процесса идентификации становится более 95%.

Таким образом, предложенные критерии идентификации спайков приводят к повышению нижнего амплитудного порога дискриминации сигналов и характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью. Разработанная компьютеризированная система мультинейронной регистрации позволяет: контролировать процессы идентификации спайков; оценивать специфичность и чувствительность этапа идентификации с помощью построения амплитудных гистограмм и сопоставления полученных спайковых рядов с исходными записями; объективно указывать дискриминационные пороги с помощью визуализации распределения спайков по их амплитудам и определения такого уровня их амплитуд, когда чувствительность процесса идентификации становится более 95%.

Литература

1. Fee, M. S. Automatic sorting of multiple unit neuronal signals in the presence of anisotropic and non-Gaussian variability / M. S. Fee, P. P. Mitra, D. Kleinfeld // *Neuroscience Methods* 69, P. 175 – 178 (1996).
2. Lewicki, M. S. A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials / M. S. Lewicki. *Network* 9, P. 53 – 78 (1998).
3. Kennet, H. Accuracy of tetrode spike separation as determined by simultaneous intracellular and extracellular measurements / H. Kennet [et al.] // *Neurophysiology* 84. P. 401 – 414 (2000).
4. Takahashi, S. Automatic sorting for multi-neuronal activity recorded with tetrode in the presence of overlapping spikes / S. Takahashi, Y. Anzai, Y. Sakurai, // *Neurophysiology* 89, P. 2245 – 2258 (2003).
5. Paxinos, G. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* / G. Paxinos, Ch. Watson. Acad. Press, San Diego; London, 1998. P. 474.
6. Прудников, Г. А. Программный комплекс для регистрации активности нейронных ансамблей / Г. А. Прудников // *Вестник РГМУ*. 2004. № 3 (34). С. 179.